



TITLE:

# 尿路性器悪性腫瘍に対するCDDPの 治療成績

AUTHOR(S):

赤阪, 雄一郎; 町田, 豊平; 増田, 富士男; 三木, 誠; 南,  
孝明; 大石, 幸彦; 柳沢, 宗利; ... 田代, 和也; 仲田, 浄  
治郎; 島田, 作

---

CITATION:

赤阪, 雄一郎 ...[et al]. 尿路性器悪性腫瘍に対するCDDPの治療成績. 泌尿  
器科紀要 1981, 27(5): 577-587

ISSUE DATE:

1981-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122879>

RIGHT:

## 尿路性器悪性腫瘍に対する CDDP の治療成績

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室（主任：町田豊平教授）

赤 阪 雄一郎・町 田 豊 平・増 田 富士男

三 木 誠・南 孝 明・大 石 幸 彦

柳 沢 宗 利・小 寺 重 行・田 代 和 也

仲 田 浄治郎・島 田 作

## TREATMENT OF ADVANCED UROGENITAL TRACT CANCERS WITH CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM

Yuichiro AKASAKA, Toyohi MACHIDA, Fujio MASUDA,

Makoto MIKI, Takaaki MINAMI, Sachihiko OHISHI,

Munetoshi YANAGISAWA, Shigeyuki KOTERA, Kazuya TASHIRO,

Jojiro NAKATA and Saku SIMADA

*From the Department of Urology, Jikei University School of Medicine*

*(Director: Prof. T. Machida)*

A total of 23 patients with urogenital tract cancers ... 17 non-seminomatous testicular cancers, 4 urinary bladder cancers, 1 renal pelvic cancer, and 1 penile cancer were treated with CDDP only or three-drug combination consisting of CDDP, vinblastine, and bleomycin.

On the CDDP single therapy, platinum was given in a dosage of 25 mg/body as 2-hour intravenous infusion for 5 consecutive days in a week for 3 weeks. This treatment unit was repeated for 3 times.

On the CDDP combination therapy, platinum was given in the same manner as the therapy with single CDDP, and vinblastine was given on the first and second days of 5 consecutive days in a week in a dosage of 10 mg/body for 3 weeks for 4 courses and then given as a single injection in a dosage of 10 mg/body for 4 weeks. This treatment was applied on and off for 2 years.

Bleomycin was given weekly for 12 weeks in a dosage of 30 mg/body by intravenous injection.

Three disseminated testicular cancers and one renal pelvic cancer were treated with CDDP. The therapy with CDDP single was not so effective for testicular cancers but a tumor regression was observed endoscopically in renal pelvic cancer.

Fourteen disseminated testicular cancers, 4 urinary bladder cancers, and 1 penile cancer were treated with CDDP, vinblastine, and bleomycin given in combination.

Two of the 14 testicular cancers (14%) achieved complete response and 5 of the 14 (36%) achieved partial response. But the 3-drug combination therapy was not so effective for urinary bladder cancer and penile cancer.

On the toxicity of CDDP, the CDDP caused moderate to severe nausea and vomiting in almost of all patients during 5 days of treatment. None of these patients treated with CDDP showed nephrotoxicity and ototoxicity. But in the CDDP combination therapy, the most serious side effect is the myelosuppression due to vinblastine. Leukopenia (below 1,000/mm<sup>3</sup>) was observed in 5 of 19 patients.

We believe the CDDP-combination therapy represents a great advance in the management of patients with disseminated testicular cancer.

## I 緒 言

睪丸腫瘍は、放射線療法による治療効率の良いセミノーマ性睪丸腫瘍を除き、非セミノーマ性睪丸腫瘍は一般に予後不良である。しかし最近になり、非セミノーマ性睪丸腫瘍に対し比較的特異的に有効である cis-diamminedichloroplatinum (以下 CDDP と略す) が開発され、非セミノーマ性睪丸腫瘍に対する CDDP を中心とする化学療法がにわかに注目されてきた。われわれは最近、非セミノーマ性睪丸腫瘍17例を含む23例の尿路性器悪性腫瘍に対し、単独あるいは、vinblastine (以下 VBL と略す)、bleomycin (以下 BLM と略す) と CDDP の併用化学療法を行なってきた。まだ2年間の経験であるが、CDDP 併用療法が非セミノーマ性睪丸腫瘍にとくに良好な成績をえられているのでここに報告する。

## II 対象症例と投与方法

CDDP による化学療法は、1979年5月より1980年5月まで慈恵医大泌尿器科およびその関連病院に入院した尿路性器悪性腫瘍患者23例を対象として行なった。これらの症例は以前の化学療法や放射線治療の無効症例で、そのうえ本人および家族の諒解の得られた症例である。疾患内訳は非セミノーマ性睪丸腫瘍17例(明らかな転移を有するもの14例)、膀胱腫瘍4例(転移を有するもの3例)、再発腎盂腫瘍1例、再発陰茎腫瘍1例である (Table 1)。CDDP 単独療法は、CDDP 25 mg (16~18 mg/m<sup>2</sup>) を5%糖液 500 ml に溶解し、2時間で静脈内投与を行なった。これを5日間連続して行ない1コースとして、3週毎に計3回行なった。

CDDP 併用療法では、原則として Einhorn<sup>1)</sup> の投与スケジュールに準じて行なった。すなわち上記

CDDP 単独治療に加えて、VBL 10 mg を治療週日1日目と2日目に静脈内投与し、これを1コースとして3週毎に計4コース、および治療週日2日目に BLM 30 mg を静脈内投与し、12週連続行なった。なお維持療法としては、VBL 10 mg 静脈内投与を4週に1回、2年間行なうことを目標にした。また以前に放射線治療を受けている症例や、骨髄抑制の強い症例では、VBL の1回投与量を50%減として投与した。さらに CDDP 単独、併用療法いずれの場合にも腎障害の防止のため、原則として1日 2,500 ml 以上の補液と、furosemide や mannitol などの利尿剤の負荷を行なった。

## III 治療成績

CDDP 療法の前後には、 $\alpha$ -fetoprotein や、人絨毛性ゴナドトロピンなどの腫瘍マーカー、GOT, GPT, LDH, Al-P などの血液化学、赤血球数、白血球数、赤沈などの血液一般、さらに、BUN, creatinine, クレアチニンクリアランス (Ccr.) などの腎機能検査をはじめ、胸部 X-P, 排泄性尿路造影 (IVP), CT を行ない、可能なものでは腫瘍の体外計測を行なった。化学療法による効果判定には小山、斎藤<sup>2)</sup>の分類を用いた<sup>2)</sup>。すなわち complete response (CR) とは、測定可能病変、評価可能病変および腫瘍による二次病変がすべて消失し、新病変が出現しない状態が4週間以上持続したものであり、partial response (PR) とは、2方向測定可能病変の縮小率が50%以上であるとともに、評価可能病変および腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新病変の出現しない状態が少なくとも4週間以上持続したものとした。no change (NC) は、2方向測定可能病変の縮小率が50%未満、1方向測定可能病変においては縮小率が30%未満であるか、またはそれぞれの25%以内の増大にとどまり、腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新しい病変が出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合を言い、progressive disease (PD) とは、測定可能病変の25%以上の増大、または他病変の増悪、新病変の出現がある場合とした。

尿路性器悪性腫瘍23症例に対する CDDP 療法の治療成績の総括を Table 2 に示した。睪丸腫瘍は病期を3群に分類したが、17例の睪丸腫瘍のうち3例は胸部 X-P, IVP, CT, リンパ管造影などで明らかな転移巣を認めなかったが、転移の存在を疑わせる所見(除手術後も AFP, HCG などの各種 tumor marker の下降ないし正常化を認めない)があるものは stage-IIa と分類した。

Table 1. 症例の内訳 (23例)

症 例	単独療法	併用療法
胎児性癌	1	7
睪 胎児性癌+セミノーマ		4
丸 胎児性癌+絨毛上皮癌+セミノーマ		1
腫 胎児性癌+絨毛上皮癌	2	
瘍 胎児性癌+奇形癌		1
奇形癌		1
膀 胱 腫 瘍		4
腎 盂 腫 瘍	1	
陰 茎 腫 瘍		1

Table 2. CDDP 療法における治療成績

No	年齢	性	疾 患	Stage	投与方法	投与量	縮少率(%)	AFP HCG	(前)→(後)	転 帰	再発
1	26	♂	睾丸腫瘍 (E, S)*	III b	併	375	100	12 2400	12 600↓	CR 5M	—
2	33	♂	睾丸腫瘍 (T)	III b	併	375	100	8600 —	5.0 —	CR 6M	+
3	21	♂	睾丸腫瘍 (E, C, T)	II a	併	375	50%≦	1900 —	11.8 —	PR 4M	—
4	27	♂	睾丸腫瘍 (E, S)	III b	併	375	50%≦	2000 —	22.8 —	PR 3M	—
5	25	♂	睾丸腫瘍 (E)	III b	併	375	50%≦	190 3200	4.0 600↓	PR 7M	+
6	30	♂	睾丸腫瘍 (E)	III b	併	375	50%≦	14800 —	86 —	PR 1M	+
7	44	♂	睾丸腫瘍 (E, S)	II a	併	375	50%≦	— —	— —	PR 1M	—
8	34	♂	睾丸腫瘍 (E)	III b	併	500	25%≦	10.0 —	4.0 —	NC 10M	—
9	32	♂	睾丸腫瘍 (E)	II a	併	375	—	9900 —	8.0 —	NC 3M	—
10	27	♂	睾丸腫瘍 (E)	II a	併	375	—	10000 —	4.0 —	NC 8M	—
11	26	♂	睾丸腫瘍 (E)	III b	併	375	25%≦	6600 —	7.2 —	NC 1.5M	—
12	45	♂	睾丸腫瘍 (E, T)	II a	併	375	—	2370 —	1.5 —	NC 3M	—
13	46	♂	睾丸腫瘍 (E, S)	III b	併	500	増大	115 1200	7000 1200	PD	—
14	24	♂	睾丸腫瘍 (E)	III b	併	375	増大	— +	— +	PD	—
15	34	♂	睾丸腫瘍 (E)	III b	単	250	増大	—	—	PD	—
16	35	♂	睾丸腫瘍 (E, C)	III b	単	75	増大	—	—	PD	—
17	25	♂	睾丸腫瘍 (E, C)	III b	単	125	不変	—	—	NC	—
18	48	♀	膀胱腫瘍 (G IV)	D	併	125	増大	—	—	PD	—
19	67	♂	膀胱腫瘍 (G III)	D	併	125	増大	—	—	PD	—
20	57	♂	膀胱腫瘍 (G II)	D	併	250	増大	—	—	PD	—
21	63	♂	膀胱腫瘍 (G III)	D	併	250	増大	—	—	PD	—
22	57	♀	腎盂腫瘍 (G III)	C	単	375	25%≧	—	—	NC 10M	—
23	51	♂	陰 茎 癌	C	併	300	25%≧	—	—	NC 1M	—

※

E : embryonal carcinoma, S : seminoma, T : teratocarcinoma, C : choliocarcinoma

## 1. CDDP 単独療法の成績

CDDP 単独療法は非セミノーマ性 睾丸腫瘍 3 例、腎盂腫瘍の 1 例に対して行なったが、睾丸腫瘍 stage IIIb の 3 例は CDDP 投与開始後も病勢は進行した。腎盂腫瘍の 1 例は、右腎尿管全摘+膀胱部分切除施行後10カ月目に腫瘍床より再発し、膀胱右側壁の生検で移行上皮癌 grade-IV であり、CDDP 単独療法 3 コース終了後、膀胱内の腫瘍の瘢痕状消褪がみられたが、その後10カ月間内視鏡所見上変化がなく、抗腫瘍効果分類で NC 10カ月と判断した。

## 2. CDDP 併用療法の治療成績

CDDP と VBL, BLM の CDDP 併用療法による非セミノーマ性睾丸腫瘍に対する抗腫瘍効果は著明であった。すなわち睾丸腫瘍14例 (stage IIa 5 例, IIb 1 例, IIIb 8 例) 中、CR は 2 例14%, PR は 5 例 36%であった。PR のうち 2 例 (No.3, No.4) は肺転移巣の消失と、腹部腫瘍の縮小が CDDP 併用療法終了後 1 カ月以上持続しており、残存する腹部腫瘍摘出術を行ない、全く腫瘍組織のない状態となった。すなわち CDDP 併用療法のみ、あるいは手術療法の併用で腫瘍より解放された症例は 4 例 (No.1, No.2, No.3, No.4) であった。

また初診時明らかな転移巣は認められなかったが、高位除瘤術後2週間を経てもなお tumor marker の低下傾向のなかった3症例も、CDDP, VBL, BLM による併用療法により4週から5週後には全例 tumor marker の正常化を認めた。一方 CDDP 併用療法に全く反応しなかった無効症例は2例 (No.13, No.14) であった。以上睾丸腫瘍例に対する CDDP 併用療法の有効率 (CR および PR) は50%であった。

進行膀胱腫瘍 (stage-C 1例, stage-D 3例) に対しては CDDP 併用療法でも抗腫瘍効果は低く、1例は CDDP 125 mg (25 mg/day) 投与後、1例は CDDP 250 mg (25 mg/day) 投与後死亡した。残る2例においても2コース施行しても抗腫瘍効果は認められず、CDDP 併用療法を中止し、他の化学療法に変更した。

また再発性の陰茎腫瘍に対して CDDP, VBL, BLM 併用療法を行なったところ、右腸骨窩腫瘍は  $12 \times 3.8$  cm から、 $10.5 \times 3.5$  cm と約20%縮小し、右下肢痛などの自覚症状も一時軽快したが、2コース目に入る頃から腫瘍の増大と再び下肢痛も増強した。

### 3. 副作用

CDDP の副作用に関しては、その開発当初から腎毒性が最も懸念されていたが、自験例23例中13例に CDDP 3コース計 375 mg 投与したが、血清尿素窒素、クレアチニンなどの上昇をみた例はなく、クレアチニークリアランスについて検討しても腎機能障害例は1例もなかった。また2例に CDDP 総量 500 mg (CDDP 8 mg/kg) 投与したが腎機能に関しては 375 mg 投与群と同様に全く問題はなかった。

また CDDP 投与に伴い GOT, GPT, LDH などの血液化学所見の変動を認めた例はなく、1例に  $23.2 \times 10^4/\text{mm}^3$  と軽度の貧血を認めたが CDDP の投与の終了とともに正常化した。

CDDP 投与に伴う嘔気や嘔吐などの消化器症状は単独、併用にかかわらず100%に発現し、CDDP のコースをくり返す毎に症状の程度や持続期間は延長していく傾向にあった。しかし metoclopramide や chrolpromadine などの制吐剤や、diazepam などの minor tranquilizer の使用でその症状は緩和され、CDDP の投与終了後3~4日程で消失した。

CDDP, VBL, BLM 併用療法の19例では、CDDP 自体の副作用に加うるに、VBL の骨髄抑制や神経毒性が問題となった。すなわち骨髄抑制は、5例 (26%) に  $1,000/\text{mm}^3$  以下の白血球減少、1例 (5%) に  $5 \times 10^4/\text{mm}^3$  以下の血小板減少を認めた。また神経毒性に関しては、2例 (10%) に麻痺性イレウスが出現し

た。また臨床的に問題となる程の第8脳神経障害などは認めなかった。

その他 CDDP 併用療法による脱毛は18例 (95%) に認められたが、治療終了後2~3カ月で発毛し、もとに戻っている (Table 3)。

Table 3. CDDP 療法による副作用 (23例中)

副作用	単独療法 (4例)	併用療法 (19例)
嘔気, 嘔吐	4 (100%)	19 (100%)
食思不振	4 (100%)	19 (100%)
脱毛	0	18 (95%)
腎障害 (Ccr. 60 以下)	0	0
イレウス	0	2 (10%)
白血球減少 ( $1,000$ 以下)	0	5 (26%)
貧血 ( $25 \times 10^4$ 以下)	1 (25%)	0
血小板減少 ( $5 \times 10^4$ 以下)	0	1 (5%)
聴力障害	0	0

## IV 症 例

ここで代表的な2症例を供覧する。

症例—1: 25歳 38-8490 (Fig. 1).

主訴: 左鎖骨上窩の腫瘍

現病歴: 1979年4月頃より左鎖骨上窩の腫瘍を自覚し、近医で受診。同部の生検により胎児性癌と診断され、actinomycin-D, Vincristine, Cyclophosphamide などによる化学療法を受けたが反応せず、1979年7月3日に当科へ入院した。入院時の胸部 X-P ですでに多発性の肺転移巣を認め (Fig. 4 左), 1979年7月13日左高位除瘤術を施行した。組織学的所見は adult type の胎児性睾丸腫瘍で (Fig. 2 左), 睾丸腫瘍 stage-IIb と診断し、同日よりただちに CDDP 併用療法による化学療法を開始した。除瘤術前の血清 AFP 値は、190 ng/ml, 尿中 HCG は  $3,200 \text{ IU/l}$  であったが、CDDP 併用療法3コース終了後2週間で AFP 40 ng/ml, HCG は  $600 \text{ IU/l}$  以下と正常下し、腹部腫瘍も  $6 \times 6, 8 \times 7, 7 \times 6$  cm, から  $4 \times 4, 6 \times 5, 5 \times 5$  cm, とほぼ50%減少した。

左頸部の腫瘍は (Fig. 3), 治療前 (7月13日)  $7 \times 8 \times 6$  cm で、CDDP 併用療法1コース終了後から軟化、縮小し3コース終了2週後 (8月26日) には、 $4 \times 4 \times 3$  cm とほぼ50%縮小した。

胸部 X-P では、治療前 (7月13日) 両肺野に直径4 cm の円形陰影をはじめとして、8個の肺転移巣を認めたが、CDDP 併用療法2コース終了後より肺転移巣の縮小、消失を認め、CDDP 併用療法終了後1カ月後の9月の胸部 X-P では肺転移巣は全く消失した (Fig. 4 右)。その後も胸部 X-P, CT, 触診所見で

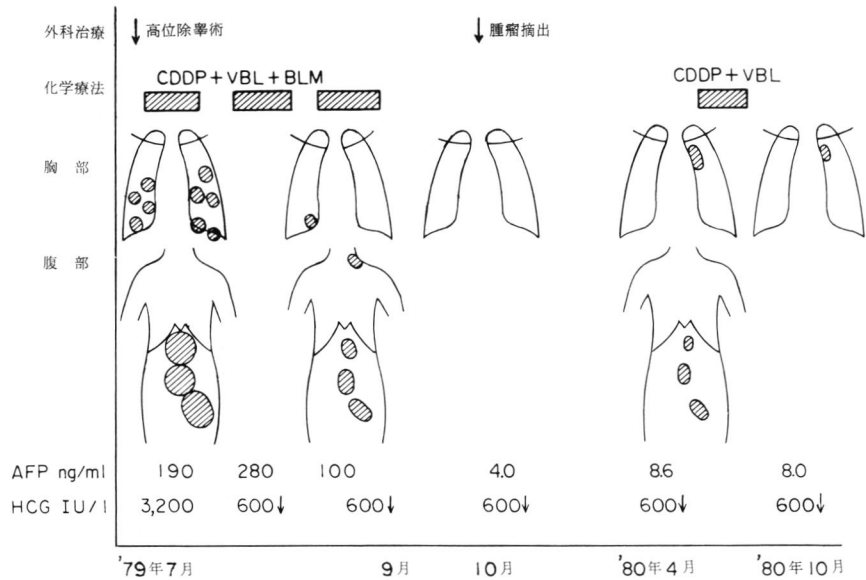
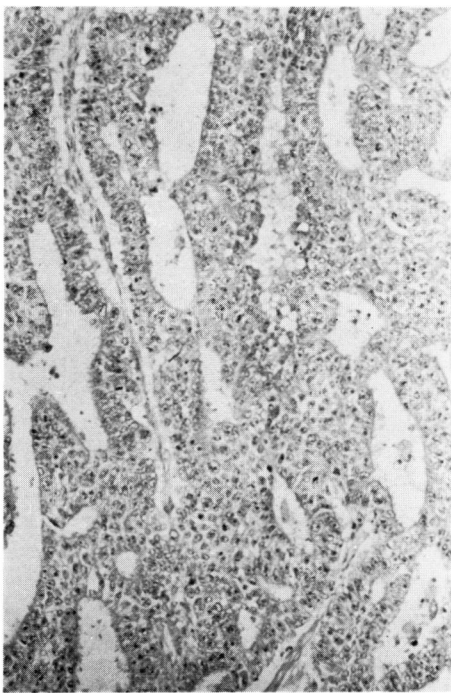
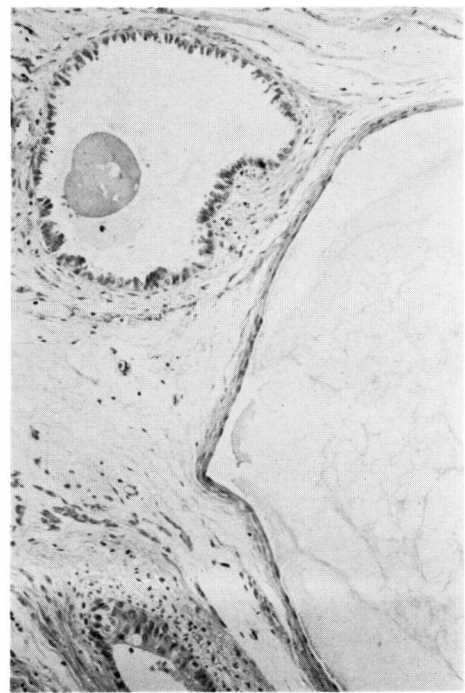


Fig. 1. 症例-1. 25歳睾丸胎児性癌



CDDP 施行前睾丸腫瘍組織



CDDP 施行後摘出頸部腫瘍組織

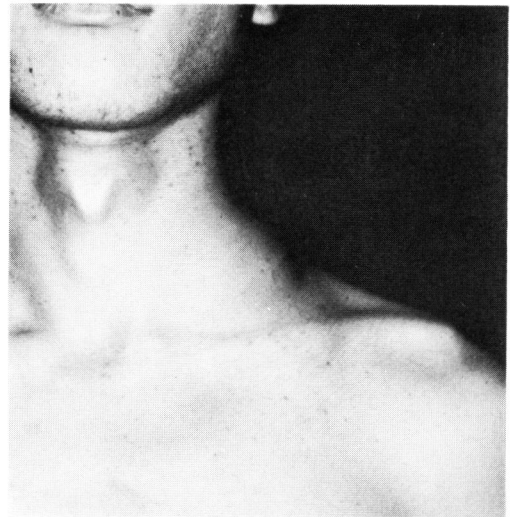
Fig. 2. CDDP 併用療法施行前後の組織像 (症例-1)

測定可能病変の50%以上縮小，および AFP, HCG などの tumor marker の陰性化が1.5ヵ月持続したので，salvage therapy として10月31日に，頸部，腹部の残存腫瘍摘出を試みた．摘出頸部腫瘍は  $6 \times 4 \times 3$  cm；

45 g で，その剖面は海綿状，嚢腫状の構造を呈しており (Fig. 5)，組織学的に悪性像はみられなかった．すなわち，併用療法施行前の睾丸腫瘍組織は典型的な adult type の胎児性癌であるが，併用化学療法後の摘

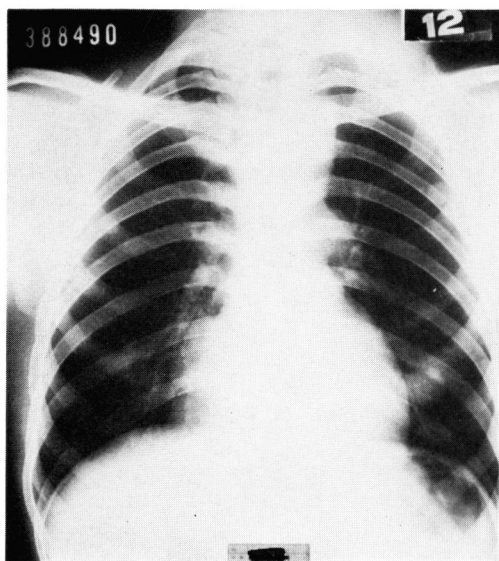


’79年 6 月

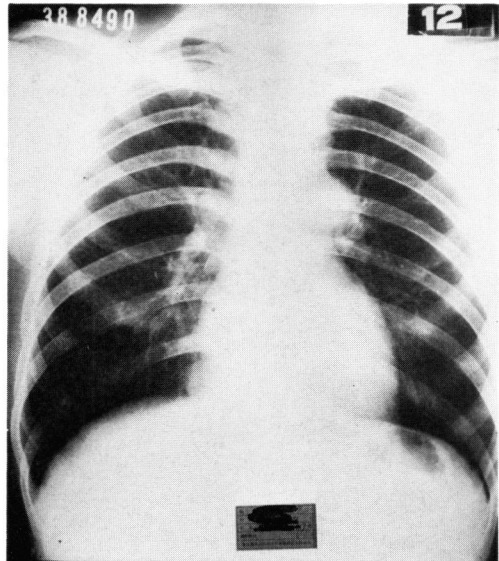


’79年 9 月

Fig. 3. CDDP 併用療法施行前後の頸部腫瘍 (症例-1)



’79年 7 月



’79年 9 月

Fig. 4. CDDP 併用療法施行前後の胸部 X-P (症例-1)

出頸部腫瘍の組織所見は一部に胚細胞が認められ、腸管上皮や前立腺組織に類似した比較的分化した組織で、全断面を検索してもどこにも悪性所見を認めなかった (Fig. 2 右)。

一方腹部腫瘍は大動脈、左腸骨動脈を巻き込んだ後腹膜腫瘍となっており摘出不可能であった。

その後、維持化学療法として VBL 10 mg/4 week 静脈内投与を行っていたが、1980年5月の胸部 X-P にて再び 2 cm 径の円形陰影が出現した。この間の

PR 持続期間は7カ月で、血清 AFP の上昇はみられていない。そこで再び CDDP, VBL による併用化学療法を1コース行ない経過観察中であるが、肺転移巣は縮小傾向にあり、血清 AFP は 8 ng/ml 前後におちついている。

すなわち本症例は、頸部、腹部の腫瘍と睪丸腫瘍であったが、化学療法で多発性肺転移巣は消失し、頸部腫瘍は良性化し、腹部腫瘍は残存しているが、CT 所見では依然として cystic pattern を保っており、AFP

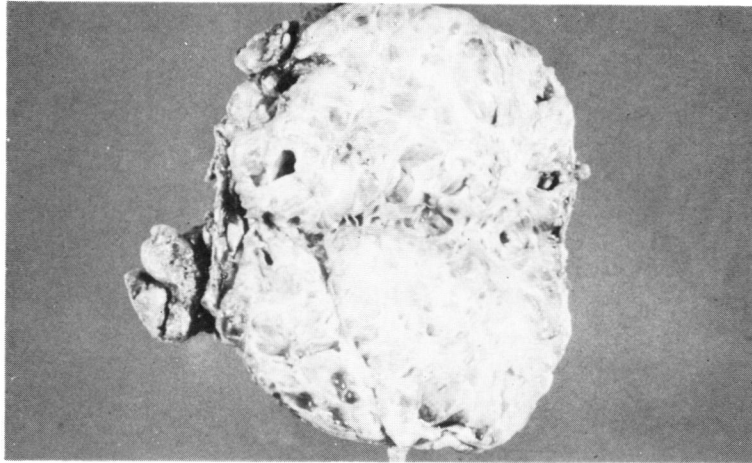


Fig. 5. 症例—1 の摘出頸部腫瘍

HCG の tumor marker は正常値であり、現在経過観察中の症例である。

症例—2：33歳 39-8490 (Fig. 6, 7)。

初診：1979年9月28日。

主訴：陰嚢内容の腫脹。

現病歴：1979年9月頃より左陰嚢内容の腫脹が出現，9月28日当科で受診した。9月29日入院し，同日の胸部 X-P で両肺野に直径 4 cm の円形陰影をはじめとして，5 個の肺転移巣が有り，血清 AFP 値は 8,600 ng/ml と高値であった。ただちに左高位除睾術を施行し，組織学的に奇形癌と診断し，1979年10月6日より CDDP, VBL, BLM による併用化学療法を開

始した。CDDP 併用療法1コース終了2週間後，胸部 X-P にて転移巣は5個から3個に減少し，AFP 値も 1,190 ng/ml と低下した。

併用療法2コース終了2週間後には，胸部 X-P で肺転移巣は全く消失し，AFP 値も 7.0 ng/ml と正常化した。そして CDDP 併用療法を3コースまで施行した。その後，12月27日より，高位除睾術施行時に精索断端の腫瘍浸潤があったため，左腸骨動脈域～傍大動脈域に Linac 2,500 rads 照射を行ない，以後維持療法として VBL 10 mg/4 week 静脈内投与を行ない経過観察中であったが，1980年7月再び両肺野に多発性転移巣が出現し，CDDP, VBL 併用化学療法をさ

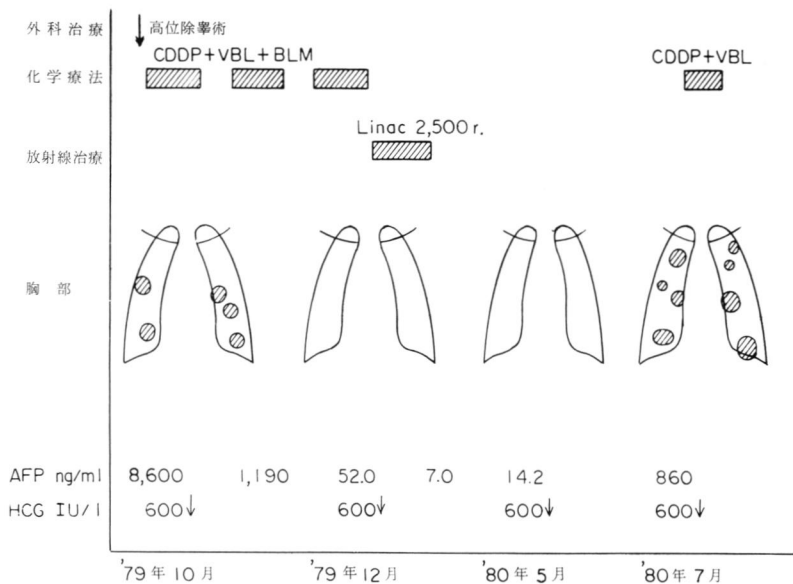
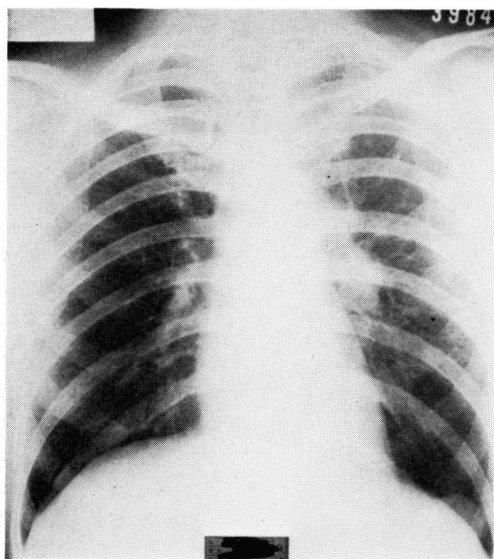
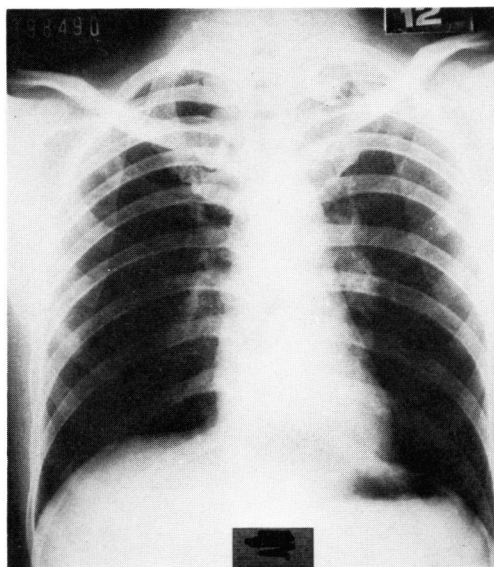


Fig. 6. 症例—2 33歳睾丸奇形癌





’79年9月



’79年11月

Fig. 7. CDDP 併用療法施行前後の胸部(症例-2)

らに1コース追加したが結局12月13日死亡した。CR持続期間は7カ月であった。

## V 考 察

CDDP (cis-diamminedichloroplatinum II) は中心の Pt イオンと2つの  $\text{NH}_2$  イオンと2つの Cl イオンを持つ水溶性の化合物で、1965年 Rosenberg ら<sup>3)</sup>により E. coli の増殖抑制作用があることが報告されて以来、種々の実験腫瘍において抗腫瘍効果を有することが明らかとなった<sup>4,5)</sup>。そして1971年以来 National Cancer Institute を中心としてヒト悪性腫瘍に対する抗腫瘍効果の基礎治験が行なわれてきた薬剤である。抗癌剤としての作用機序については、動物腫瘍においては、CDDP は DNA の2本のらせんの間に cross-link を作ることにより DNA の合成を阻害し<sup>6)</sup>、またヒト腫瘍細胞に対する in-vitro の実験では、細胞周期に対して non-specific に傷害を与えられている<sup>7)</sup>。

現在 CDDP の臨床的使用方法としては、単独投与方法と、VBL, BLM, ADM などの抗癌剤と組合せる併用投与方法があり、睾丸腫瘍、卵巣腫瘍、尿路上皮腫瘍、頭頸部の悪性腫瘍などに対しての報告が欧米を中心に近年増加している<sup>1,8-13)</sup>。

睾丸腫瘍に対する CDDP 単独療法については、Higby ら<sup>9)</sup>は散布性の転移を有する非セミノーマ性睾丸腫瘍に対して、CDDP 18~24  $\text{mg}/\text{m}^2$  静脈内投与5日間/月、および 100  $\text{mg}/\text{m}^2$  静脈内投与1回/月な

どのさまざまなスケジュールで実施し、その60%の症例に寛解を得たことを報告し、また Merrin ら<sup>13)</sup>は平均 539 mg の CDDP 単独投与により35%の症例に部分寛解を得たことを報告している。われわれは散布性の転移を有する非セミノーマ性睾丸腫瘍に対し、CDDP 25 mg (16~18  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 静脈内投与5日間/週、3週毎3コース投与を目標として行なったが、いずれの例に対しても無効であった。これはわれわれの投与量が Higby らの量よりかなり少ないこと、および症例が全体的に比較的 high-stage のものに投与したことにもよるものと思われるが、とくに投与スケジュール、投与量の差異が有効率にちがいを生じた原因であろう。

CDDP 併用療法について、Einhorn ら<sup>28)</sup>は CDDP, VBL, BLM 併用療法で、散布性の転移を有する非セミノーマ性睾丸腫瘍に対し、62%に CR を、34%に PR を得、しかも54%の患者が25ヶ月間にわたって再発を認めず生存しているとの衝撃的な治療成績を報告した。そこでわれわれも Einhorn ら<sup>1,8)</sup>の regimen に準じて、転移を有する非セミノーマ性睾丸腫瘍に対して CDDP 併用化学療法を行なったが、その成績は前述したごとく14症例中 CR 2例14%、PR 5例36%、両者合せ50%の有効率であった。また PR 中の2例に対して残存腫瘍摘出を行ない、結局4例(28%)に tumor free の状態を得た。これは methotrexate, actinomycin-D, cyclophosphamide, vincristine, bleomycin, prednisolone などの既存の抗癌剤の単独

または併用治療によるいかなる regimen<sup>14,15)</sup>を用いた時よりも高い寛解率であったが、Einhorn ら<sup>1,8)</sup>の成績には遠くおよばなかった。この理由としては CDDP 単独療法の場合と同じく Einhorn らの CDDP 使用量 20 mg/m<sup>2</sup> に比べ、われわれの使用量が 16~18 mg/m<sup>2</sup> と少ない点が影響しているのかも知れない。

またわれわれの経験では CDDP, VBL, BLM 併用療法に反応しなかった症例も 2 例 (症例 No.13 No.14, 絨毛上皮腫瘍の成分は含んでいない) あり、かつ VBL による維持療法中の再燃例も 2 例 (14%) あったことは、投与法をはじめとして腫瘍組織型と薬剤感受性、人種的な薬剤感受性など今後さらに検討の余地が残されている。

CDDP の使い方として CDDP, VBL, BLM 併用療法の合理性は、CDDP が DNA の adenine と crosslink を形成し<sup>6)</sup>、かつ cell cycle non-specific agent であるが、そのうえ BLM のごとく cell cycle を synchronize させる薬剤や<sup>16)</sup>、VBL のように S<sub>1</sub> 期に有効な cell cycle specific agent<sup>17)</sup> を組合せると、各種の抗癌剤の相乗効果を引き出すことになり、抗腫瘍効果は一層増強する点にある。ただ問題となるのは BLM で、BLM は副作用として肺線維症があり<sup>18)</sup>、Einhorn<sup>1,8)</sup> の CDDP 併用療法における寛解導入時にすでに統計 360 mg の BLM が投与されたことになるので、治療期間が長期におよべば他の薬剤への変更を考えねばならないであろう。

CDDP の投与量に関しては、腎機能に対する影響がその dose limiting factor であるとされており、投与量の上限を拡大するためには投与スケジュール、hydration の量や併用する利尿剤に対して配慮が必要となろう。

つぎに副作用に関しては最も重大な問題として、つねに腎機能障害が警告されてきたが、われわれの経験では CDDP 総計 375 mg 投与群について、投与終了後 4 週から 8 週まで血清尿素窒素、クレアチニン、Ccr などの腎機能に関して追跡したが、1 例も腎機能障害を認めず、また CDDP 総計 500 mg 投与した 2 例でも同様であった。ただ計 750 mg 投与した 1 例で、Ccr の 40% の減少を認めた例があったにすぎない。Merrin ら<sup>10)</sup> も総投与量 150~2,060 mg (平均 539 mg) では問題となるほどの腎機能障害は認めなかったと言っており、投与形式にもよるが 750 mg 程度なら特に腎機能は問題ないと考えられる。しかし一方 Dentino ら<sup>19)</sup> は、CDDP 20 mg/m<sup>2</sup>, 5 日間/週、3 週毎 3 コース投与で、投与後 6 カ月で全例に Ccr の低下と、1 例の急性腎不全を経験し、腎の組織所見

では尿細管上皮の水腫様変性、基底膜の肥厚と間質の中等度の線維化を認めたと報告しており、CDDP の腎に対する影響の問題は、投与量、期間などの問題を含め今後一層科学的な検討を要すると考えている。

CDDP, BLM, VBL の併用療法の副作用では、CDDP 自体の副作用に加うるに、とくに VBL の骨髓抑制や神経毒性が問題であると思われた。VBL の骨髓抑制は症例によっては重篤であり、われわれの例でも 5 例 26% に 1,000/mm<sup>3</sup> 以下の白血球減少症が発現した。癌化学療法の成否は、完全寛解に導入できるか否かという点とともに、癌化学療法に伴う白血球減少による感染をいかに防止するかにかかっており、われわれは白血球数 2,000/mm<sup>3</sup> 以下となった場合、個室に移しガウンテクニックを施行し、頻回の尿培養や咽頭培養を行ない、感染に対して厳重に注意した。さらに白血球数 1,000/mm<sup>3</sup> 以下となった場合には、白血球輸血や CBPC, GET などの腎毒性の低い、殺菌性の広範囲抗生剤の投与を行ない感染予防および治療に努めた。それにもかかわらず、E. coli による敗血症を併発したものが 2 例あった。

白血球の減少は、VBL 静脈内投与後 7 日目から 10 日目頃出現し、一般に 14 日から 20 日目になると回復してくるが、症例によっては急激に減少したり、あるいは白血球減少が遷延した例もあり、たえず白血球数の監視と白血球輸血などの対策を考えておく必要がある。

副作用のうち嘔吐を主とする消化器症状については、CDDP 単独、併用療法のいずれにかかわらずほぼ全例に発現し、CDDP 療法のコースをくり返す毎にその症状は増悪していく傾向にあった。Talley ら<sup>20)</sup> も CDDP 投与量と消化器症状の間には dose dependent の傾向にあったと報告している。また Litterst ら<sup>21)</sup> の CDDP の生体内分布に関する実験では *Squalus acanthus* に CDDP 1 mg/kg 投与したところ、血中 CDDP 濃度は投与直後に比べ、6 日目では約 8 % に、十二指腸組織内濃度では約 60 % に低下するのに対し、髄液中では 300 % に増加、脳組織中では 200 % に増加したと報告しており、特定臓器への蓄積はヒトにも注意が必要であろう。われわれの経験でも CDDP 375 mg を越えて追加投与した症例では chrolpromadine などの中枢性制吐剤や diazepam などの minor tranquilizer もその効果が低下していく傾向にあった。これはおそらく CDDP の中枢神経系への蓄積のためと考えている。

以上非セミノーマ性睾丸腫瘍を中心として、CDDP の多剤併用療法の治療成績をのべたが CDDP 併用療

法は進行性睾丸腫瘍に対しても50%以上の寛解率を示し、従来みられない好成績を示した。

## VI 結 語

尿路性器悪性腫瘍23例（うち非セミノーマ性睾丸腫瘍17例）に対して CDDP による化学療法を行なった。

CDDP 単独療法は、非セミノーマ性睾丸腫瘍3例、再発腎盂腫瘍1例に対して行なったが、腎盂腫瘍症例に内視鏡所見で若干の改善を認めたのみで、有効例はなかった。

CDDP と VBL, BLM の併用療法は、非セミノーマ性睾丸腫瘍例、膀胱腫瘍4例、陰茎腫瘍1例に対して行なった。非セミノーマ性睾丸腫瘍に対する抗腫瘍効果は CR 2例14%, PR 5例36%で、有効率は50%の好成績を得た。一方膀胱腫瘍、陰茎腫瘍に対する効果は認めなかった。

副作用に関しては、CDDP 総計 750 mg 投与した1例にのみ Ccr の40%低下した例がある以外、十分な hydration により上記1例以外の症例に腎機能に関しては問題はなかった。また、CDDP, VBL, BLM 併用療法では、VBL によると思われる骨髄抑制が5例26%に認められ、白血球減少による敗血症と思われる症例が2例みられた。

副作用として、嘔気、嘔吐などの消化器症状は CDDP 単独、併用療法のいずれにかかわらず、ほとんど必発であったが、制吐剤の投与で抑制され、臨床問題とはならなかった。

以上非セミノーマ性睾丸腫瘍の治療として、CDDP 多剤併用療法はきわめて優れた効果が期待され、今後投与量、投与形式、副作用対策などの確立によって、一層睾丸腫瘍の治療成績は向上するものと思われる。

本論文の要旨は第18回日本癌治療学会総会（東京1980年9月）において発表した。

また CDDP はブリストル製薬の提供をうけた。ここに謝意を表する。

## 文 献

- 1) Einhorn, L.H. and Donahue, J.: Cis-diamminedichloroplatinum, Vinblastine, and Bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Int. Med.*, **87**: 293~298, 1977.
- 2) 原 義雄・今村幸雄・木村 正・小山善之・栗原稔・中尾 功・仁井谷久暢・小川一誠・斎藤達雄・坂野輝夫・高谷 治・横山正和・厚生省がん

研究助成金による報告「新抗癌剤の臨床応用とその科学的評価に関する研究」(小山班), 「抗癌剤の効果増強の評価とその判定に関する研究」(斎藤班). 1979.

- 3) Rosenberg, B. Van Camp, L. and Krigas, T.: Inhibition of cell division in *E. Coli.* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, **205**: 698~699, 1965.
- 4) Kociba, R.J., Sleight, S.D. and Rosenberg, B.: Inhibition of dunning ascitic leukemia and Walker 256 carcinosarcoma with cis-diamminedichloroplatinum (NCS-119875). *Canc. Chemother. Rep.*, **54**: 325~328, 1970.
- 5) Rosenberg, B., Van Camp, L., Trosko, J., and Mansour, V.H.: Platinum compounds; a new class of potent anti-tumor agents. *Nature*, **222**: 385~386, 1969.
- 6) Zwellung, L.A.: Kinetics of formation and disappearance of DNA cross-linking effect with cis- and trans-diamminedichloroplatinum (II). *Canc. Res.*, **38**: 1762~1768, 1980.
- 7) Drewinko, B. and Gottlieb, J.A.: Action of cis-dichloroplatinum (II) (NCS-119875) at the cellular level. *Canc. Chemother. Rep.*, **59**: 665~673, 1975.
- 8) Einhorn, L.H. and Donahue, J.P.: Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J. Urol.*, **117**: 65~69, 1977.
- 9) Higby, D.J. and Wallace, H.J.: Diamminedichloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumors. *J. Urol.*, **112**: 100~104, 1977.
- 10) Merrin, C.: Treatment of advanced cancer with cis-diamminedichloroplatinum; a pilot study. *J. Urol.*, **119**: 493~495, 1978.
- 11) Vogl, S. and Ohnuma, T.: Combination chemotherapy with Adriacin and cis-diamminedichloroplatinum in the patient with neoplastic disease. *Canc.*, **38**: 21~26, 1976.
- 12) 伊藤晴夫・宮内大成・野積邦義: 進行性非セミノーマ性睾丸腫瘍に対する cis-platinum Vinblastin Bleomycin 併用療法の効果. *西日泌尿*, **41**: 1093~1100, 1979.
- 13) Merrin, C.: A new method of prevent toxicity with high dose of cis-diamminedichloroplatinum. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **17**: 243~247, 1976.

- 14) Skinner, D.G.: Non-seminomatous testis tumors; a plan of management based on 96 patients to improve survival in all stages by combined therapeutic modalities. *J. Urol.*, **115**: 65~69, 1976.
- 15) 酒徳治三郎：睾丸悪性腫瘍の化学療法. 臨泌, **31**: 155~160, 1977.
- 16) 御供泰治・太田和雄：固型癌の細胞回転と化学療法. 癌と化学療法, **33**: 709~715, 1978.
- 17) 土屋 純・前川正：細胞回転と化学療法. 癌と化学療法, **33**: 717~726, 1978.
- 18) 斉藤達雄・横山正和：各種抗癌剤の作用機序と抗癌スペクトル. 日本臨床, **33**: 1768~1793, 1975.
- 19) Dentino, M. and Luft, F.C.: Long term effect of cis-diamminedichloride platinum on renal function and structure in man. *Canc.*, **41**: 1274~1281, 1978.
- 20) Talley, R.W., Obryan, R.N. and Gutterman, J.U.: Clinical evaluation of toxic effect of cis-diamminedichloroplatinum (NCS-119875) phase 1 clinical study. *Canc. Chemother. Rep.*, **57**: 465~471, 1973.
- 21) Litterst, C.L., LeRoy, A.F. and Guarino, A.M.: Disposition and distribution of platinum following parenteral administration of cis-dichloro-diammineplatinum (II) to animals. *Canc. Treat. Rep.*, **63**: 1485~1493, 1979.

(1981年1月20日迅速掲載受付)